

Cel projektu

Głównym celem naukowym projektu jest zbadanie udziału małych molekuł biorących udział w budowie materiału genetycznego komórki oraz biorących udział w regulowaniu szeregu procesów energetycznych i metabolicznych komórek - czyli tzw. nukleotydów purynowych, w procesach regulacji procesów krwiotworzenia – wtedy kiedy molekuly te są wydzielane przez komórki i działają jako czynniki stymulujące swoiste receptory na powierzchni komórek w mechanizmach tzw. sygnalowania purynergicznego. Rola nukleotydów jako czynników regulujących procesy krwiotwórcze jest znana dla komórek w pełni zróżnicowanych, jednakże brak jest pełniejszych danych dotyczących ich wpływu na komórki macierzyste/progenitorowe układu krwiotwórczego oraz procesy uwalniania tych komórek ze szpiku kostnego do krwi obwodowej podczas procesu mobilizacji farmakologicznej. Nukleotydy mogą zostać uwalniane w warunkach fizjologicznych w odpowiedzi na odpowiednią stymulację, jednak co ważniejsze mogą w warunkach zapalnych, podczas stresu oksydacyjnego oraz w następstwie radioterapii być wydzielane w środowisku szpiku kostnego jako cząsteczki związane ze stanem zagrożenia komórkowego (**DAMP** – z ang. *danger-associated molecular pattern*). Zrozumienie mechanizmów wpływu nukleotydów na krwiotwórcze komórki macierzyste oraz progenitorowe pozwoli na lepsze poznanie regulacji procesów krwiotworzenia, a w przyszłości umożliwi opracowanie nowych terapii terapeutycznych dla pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego.

Realizowane badania

Planowane badania umożliwią wyjaśnienie *i) roli sygnalowania purynergicznego w proliferacji oraz ekspansji krwiotwórczych komórek macierzystych (KKM) w szpiku kostnym; ii) roli nukleotydów podczas migracji krwiotwórczych komórek macierzystych w przypadku mobilizacji farmakologicznej oraz iii) procesach wszczepiania się KKM dawcy w szpiku kostnym biorcy po ich przeszczepieniu*. Planowane w pierwszym etapie badania zostaną przeprowadzone na myszach normalnych oraz myszach wykazujących mutacje wybranych receptorów wiążących nukleotydy pozakomórkowe. Wykorzystamy również komórki izolowane ze szpiku łuszkowego. Badania oceniające rolę sygnalowania purynergicznego w rekonstytucji hematologicznej po przeszczepieniu będą również przeprowadzone na modelach myszy NOD/SCID, pozbawionych funkcjonalnych limfocytów T i B oraz komórek NK, co znacznie obniża ich możliwość reakcji immunologicznej i pozwala na wszczepianie komórek pochodzących od innych gatunków, bez ryzyka ich odrzucenia i zniszczenia przez układ odpornościowy biorcy.

Uzasadnienie wyboru tematyki badawczej

Szereg dowodów naukowych wskazuje na rolę cząsteczki ATP oraz innych nukleotydów, które pełnią rolę mediatorów pozakomórkowych w wielu ważnych procesach biologicznych. Jednakże ich rola w procesach krwiotwórczych w warunkach fizjologicznych, oraz ich potencjalny udział w procesach mobilizacji oraz wszczepianiu się krwiotwórczych komórek macierzystych nie jest do końca wyjaśniona. Brak jest również informacji na temat ich udziału w stanach chorobowych układu krwiotwórczego. Wykorzystanie dostępnych inhibitorów receptorów dla nukleotydów oraz unikalnych modeli zwierzęcych pozwoli na przeprowadzenie szeregu eksperymentów oceniających rolę tych małych cząsteczek w układzie krwiotwórczym oraz oceni przydatność dostępnych, a w przyszłości umożliwi syntezę nowych leków dla badań przedklinicznych oraz klinicznych. W prezentowanym projekcie planujemy podjęcie współpracy naukowej pomiędzy moim zespołem w Zakładzie Medycyny Regeneracyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z zespołem Prof. Ulricha Henninga z Uniwersytetu w Sao Paulo – wybitnego specjalisty w dziedzinie nukleotydów oraz zespołem Prof. Wiesława Jędrzejczaka oraz dr hab. Grzegorza Basaka z WUM, co umożliwi ocenę roli nukleotydów podczas mobilizacji farmakologicznej.